

PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGIA

Vacunas antirrotavirus. Un largo y difícil camino

Magda Campins Martí^{a,*} y Fernando A. Moraga-Llop^b

^a Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Área Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de agosto de 2011; aceptado el 1 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Rotavirus;
Vacunas;
Epidemiología;
Invaginación
intestinal

KEYWORDS

Rotavirus;
Vaccines;
Epidemiology;
Intestinal
invagination

Resumen La diarrea es la segunda causa de muerte en el mundo y el rotavirus es el principal agente causante en el lactante y el niño menor de 5 años. Por este motivo, la OMS y la Alianza Mundial para las Vacunas y la Inmunización (GAVI) consideran de prioridad urgente la vacunación contra el rotavirus. La distribución mundial de los serotipos de rotavirus es variable de un país a otro, pero entre el 80 y el 90% de los casos están causados por 5 tipos: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. Actualmente se dispone de 2 vacunas frente a rotavirus, una monovalente fabricada a partir de una cepa humana atenuada G1P[8], y una pentavalente, recombinante bovina-humana, que contiene 5 cepas del rotavirus bovino WC3, 4 con un gen que codifica la proteína VP7 de los rotavirus humanos G1, G2, G3 y G4, y la quinta que expresa la VP4 del genotipo P[8].

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rotavirus vaccines: a long and difficult journey

Abstract Diarrhea is the second cause of death worldwide. The main causative agent in infants and children less than 5 years is rotavirus. Consequently, for the World Health Organization and the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), rotavirus vaccination is an urgent priority. The global distribution of rotavirus serotypes varies from country to country, but in 80–90% of cases is caused by five types: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8]. Currently, two rotavirus vaccines are available, an attenuated monovalent G1P[8] vaccine, and a pentavalent human-bovine recombinant vaccine containing five strains of bovine WC3 rotavirus, four with a gene codifying the VP7 protein of human rotaviruses G1, G2, G3 and G4, and a fifth expressing the VP4 P[8] genotype.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcampins@vhebron.net (M. Campins Martí).

*La gastroenteritis por rotavirus,
una enfermedad infravalorada e inmunoprevenible*

Introducción

La prevención de la enfermedad diarreica aguda es todavía uno de los retos más importantes de la salud pública y de la pediatría en el mundo, principalmente en los países de baja renta, donde las tasas de mortalidad y hospitalización que origina son elevadas. La diarrea es la segunda causa de muerte en el mundo y el rotavirus es el principal agente causante en el lactante y el niño menor de 5 años, con unas mayores incidencia y gravedad entre los 3 y los 24 meses de edad. En los países industrializados y en desarrollo se producen cada año alrededor de 114 millones de episodios de gastroenteritis por rotavirus; la mayoría solo precisan cuidados en el domicilio, pero generan 24 millones de visitas médicas y 2,4 millones de hospitalizaciones¹ (fig. 1). La mortalidad es de aproximadamente 611.000 casos, un tercio de todos los fallecimientos por diarrea^{2,3}. El 80% de las muertes anuales por esta causa ocurre en los países del sur de Asia y de África subsahariana.

La gastroenteritis por rotavirus es la tercera enfermedad prevenible por vacunas como causa de muerte en los niños menores de 5 años en el mundo (16% de la mortalidad), después de las infecciones neumocócicas (28%) y del sarampión (21%)⁴. Al cumplir 5 años, la mayoría de los niños se han infectado al menos una vez, aunque estas infecciones a menudo no se diagnostican, por lo que la carga que suponen para el sistema de salud y la sociedad está infravalorada. En Europa, la gastroenteritis por rotavirus es la enfermedad prevenible por vacunas más frecuente en el niño, con 3,6 millones de episodios anuales, 700.000 visitas médicas, 87.000 hospitalizaciones y 231 muertes^{5,6}. En España, según datos de diversos estudios realizados en los últimos años, se ha aislado rotavirus en el 21 al 31% de los casos de gastroenteritis aguda en los niños menores de 5 años⁷, con una incidencia anual de ingresos hospitalarios por esta causa de 2,2 por 1.000 niños menores de un año⁸.

La morbilidad de la infección por rotavirus es importante en todos los países, independientemente de su renta, pero la letalidad es mucho más alta en los países en desarrollo. Este virus, llamado «democrático», lo es solo en relación con la morbilidad, ya que la letalidad es muy diferente, en claro perjuicio de las áreas más pobres. La infección puede ser grave por la deshidratación secundaria a la gastroenteritis,

sobre todo en los países en desarrollo; por el contrario, el impacto de la enfermedad en los países desarrollados se basa principalmente en su carga económica^{5,6}.

El aumento de la proporción de hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus observado en los últimos años probablemente se debe a la disminución de las diarreas causadas por bacterias y parásitos, que está en relación con varios factores. En primer lugar, la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias tiene un mayor impacto en las diarreas transmitidas a través del agua y los alimentos contaminados, a diferencia de las gastroenteritis que se contagian de persona a persona, que es el mecanismo de transmisión característico de la infección por rotavirus. En segundo lugar, la rehidratación oral es más efectiva en los niños con diarrea que en aquellos en quienes la gastroenteritis cursa con vómitos abundantes, manifestación inicial frecuente de la enfermedad por rotavirus. Por este motivo, a pesar del uso generalizado de las soluciones de rehidratación oral, la gastroenteritis por rotavirus sigue causando una mortalidad importante en algunos países del mundo. Por último, el tratamiento antimicrobiano solo es efectivo frente a algunas bacterias y determinados parásitos, mientras que la infección por rotavirus no dispone de tratamiento etiológico. Por ello, la vacunación es el método profiláctico más efectivo frente a las infecciones por rotavirus, ya que el resto de las medidas preventivas, todas ellas muy importantes, tienen un reducido impacto sobre la morbilidad de la enfermedad, aunque sí condicionan diferencias en la letalidad.

Agente causal y distribución de serotipos

El género *Rotavirus*, perteneciente a la familia *Reoviridae*, está constituido por virus en forma de rueda (en latín *rota*), con una cápside externa que contiene las proteínas estructurales VP4 y VP7, y una cápside media que contiene la proteína VP6, que confiere la especificidad de grupo⁹. Se distinguen 7 serogrupos (A-G) y distintos serotipos según las proteínas VP7 (G1-G15) y VP4 (P1-P14), aunque actualmente las técnicas de detección molecular permiten clasificar al rotavirus en 23 genotipos (P[1]-P[23]).

La distribución mundial de los serotipos de rotavirus es variable de un país a otro, pero del 80 al 90% de los casos en todo el mundo están causados por 5 tipos: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]¹⁰.

Vacunas antirrotavirus

El objetivo principal de la vacunación es proteger contra las formas graves de gastroenteritis, prevenir muertes y hospitalizaciones, y reducir la morbilidad y los costes socioeconómicos que genera la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya consideró prioritario en 1985 el desarrollo de una vacuna para luchar contra las infecciones producidas por rotavirus. Desde entonces, varias iniciativas han intentado conseguir una vacuna segura y eficaz. También en 1985, el Instituto de Medicina de Estados Unidos consideró la infección por rotavirus como la primera de una lista de enfermedades para las cuales se necesitaban vacunas con urgencia en los países en vías de desarrollo. En los últimos años, la OMS y la Alianza Mundial para las Vacunas y la Inmunización (GAVI)

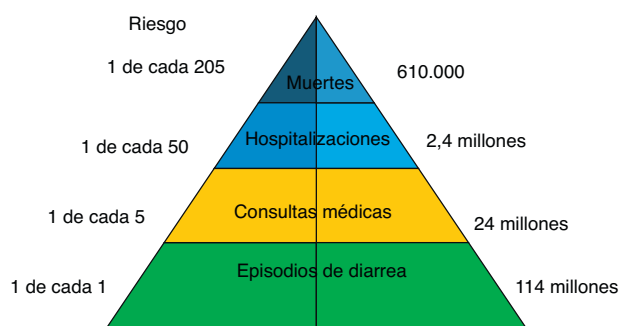


Figura 1 Carga global anual de la gastroenteritis por rotavirus en los niños menores de 5 años^{1,15}.

han pasado a considerar de prioridad urgente la vacunación contra el rotavirus.

Desarrollo clínico de las primeras vacunas

Las primeras vacunas, desarrolladas en el decenio de 1980, 10 años después del descubrimiento del rotavirus por Bishop¹¹ (1973), reproducían la infección natural mediante la administración oral del virus atenuado, y de esta forma prevenían la enfermedad en las infecciones posteriores. Esta es la evolución natural de las infecciones por rotavirus que presentan los niños en los primeros años de vida; la gravedad es mayor en la primoinfección que en las reinfecciones, debido a la ausencia de inmunidad en la primera que se va adquiriendo en las siguientes. Las vacunas desarrolladas han sido siempre atenuadas, administradas por vía oral, debido a la importancia de la inmunidad local intestinal en la protección. Las primeras vacunas basadas en el modelo desarrollado por Jenner para la vacuna de la viruela estaban compuestas por cepas animales, de crecimiento más fácil que las humanas, pero relacionadas antigénicamente con virus humanos, y producían en el vacunado una respuesta inmunitaria heterotípica.

El primer ensayo clínico se realizó en 1983 con una vacuna monovalente de la cepa RIT 4237 de un rotavirus bovino atenuado¹². La cepa bovina crecía bien en cultivo y se atenuaba de forma natural en los humanos, pero probablemente estaba demasiado atenuada, por lo que su replicación era baja, al igual que la respuesta inmunitaria que generaba, con una eficacia protectora escasa y variable, como se observó en estudios posteriores¹³. En 1985, Kapikian, del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, identificó una cepa de rotavirus del mono Rhesus que constituyó la vacuna RRV, también de origen animal y ensayada en lactantes, que tuvo una gran reactogenicidad y escasa eficacia¹⁴. Posteriormente, con el fin de ampliar la respuesta inmunitaria se desarrollaron cepas vacunales recombinantes multivalentes, obtenidas en el laboratorio a partir de cepas de origen animal con rotavirus humano por reordenamiento genético, y en los últimos años se han conseguido vacunas de cepas atenuadas de rotavirus humano^{15,16}.

En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos autorizó la primera vacuna (Rotashield®), obtenida por recombinación genética de cepas animales (Rhesus) y humanas, pero fue retirada pocos meses después^{13,16}. Esta vacuna recombinante o reasortante Rhesus-humana, tetravalente (RRV-TV) (G1-G4), de virus vivos atenuados, de administración oral, fue la primera introducida y recomendada para la prevención de las infecciones por rotavirus. Contenía una cepa de rotavirus Rhesus (MMU 18006), serotipo G3, que es antigénicamente similar a la G3 humana, y 3 cepas humanas (el gen VP7 de origen humano, serotipos G1, G2 y G4), que por reordenamiento genético expresa los 4 serotipos. Se realizaron 4 ensayos clínicos, dos en Estados Unidos, uno en Venezuela y uno en Finlandia, que incluyeron 17.963 niños, y 3 ensayos adicionales con dosis menores de vacuna en Estados Unidos, Brasil y Perú. Se observó una eficacia del 80 al 82% para la prevención de la enfermedad grave y del 48 al 68% frente a todos los episodios diarreicos por rotavirus¹⁷⁻²⁰. No se detectaron problemas de seguridad importantes en los ensayos clínicos

precomercialización de la vacuna. Se produjo invaginación intestinal en 5 de 10.054 niños que recibieron la vacuna, en comparación con un caso entre los 4.633 del grupo placebo. La diferencia en las tasas de los 2 grupos no fue estadísticamente significativa, y la observada en los niños vacunados fue similar a la esperada en la población en general^{13,21}.

Rotashield® se incorporó al calendario de vacunaciones sistemáticas de Estados Unidos en enero de 1999, con una pauta de 3 dosis, administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad²². El 16 de julio de 1999, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron interrumpir el programa vacunal hasta disponer de más estudios, al haberse comunicado al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 15 casos de invaginación intestinal que sugerían una posible asociación con la vacuna²³. Durante esos meses se habían vacunado en Estados Unidos más de 600.000 lactantes, con más de 1,5 millones de dosis administradas. El 15 de octubre de 1999, el laboratorio fabricante suspendió la producción de la vacuna y la retiró del mercado. Pocos días después, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) y los CDC suspendieron definitivamente la recomendación de empleo de la vacuna²⁴.

Vacunas antirrotavirus disponibles

GlaxoSmithKline desarrolló una vacuna monovalente a partir de una cepa humana atenuada G1P[8] (RIX 4414). Esta vacuna (Rotarix®) se aprobó en México en 2004, fue autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en febrero de 2006 y se comercializó en España en julio de ese año; en abril de 2008 fue aprobada por la FDA. La vacuna ha demostrado su eficacia frente a los serotipos G3, G4 y G9, ya que al compartir P[8] con la cepa vacunal proporciona una protección homotípica; también es eficaz frente al G2P[4] por protección heterotípica²⁵. Los primeros ensayos clínicos, realizados en Finlandia, Brasil, México, Venezuela y Singapur, mostraron una eficacia del 85 al 93% frente a cualquier tipo de diarrea por rotavirus, y del 86 al 90% frente a las formas graves^{16,26}. El estudio piloto incluyó 63.225 lactantes de 11 países de Latinoamérica y Finlandia, y mostró asimismo una eficacia del 85% para la prevención de la diarrea grave y la hospitalización (92% de protección frente a G1, 87% frente a G3, G4 y G9, y 41% frente a G2)²⁷. Un estudio posterior realizado en varios países de Europa mostró también una eficacia protectora del 87,1% para cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus, y del 95,8% para las graves (96% para G1, 100% para G3 y G4, 95% para G9 y 75% para G2P[4])²⁸. Los resultados de reactogenicidad de estos ensayos clínicos indican un excelente perfil de seguridad.

Merck & Co., Inc., desarrolló una vacuna pentavalente, recombinante bovina-humana, que contiene 5 cepas del rotavirus bovino WC3, 4 con un gen que codifica la proteína VP7 de los rotavirus humanos G1, G2, G3 y G4, y la quinta que expresa la VP4 del genotipo P[8]. Esta vacuna (RotaTeq®, distribuida en Europa por Sanofi Pasteur MSD) fue autorizada por la FDA en febrero de 2006 y por la EMA en junio de 2006, y se comercializó en España en enero de 2007. La vacuna tiene una eficacia demostrada frente a los serotipos G1, G2, G3, G4 y G9, por protección homotípica. El estudio piloto (REST, *Rotavirus Efficacy and Safety Trial*) incluyó 68.038 lactantes y mostró una eficacia del 94,5% para evitar

Tabla 1 Eficacia de las vacunas antirrotavirus disponibles^{16,27,29}

	Rotarix®	Rotateq®
<i>Disminución hospitalización por GEA por todas las causas</i>	42% (IC 95%: 28,6-53,1)	58,9% (IC 95%: 51,7-65)
<i>Disminución hospitalización por GEA por rotavirus</i>	85% (IC 95%: 69,6-93,5)	95,8% (IC95%: 90,5-98,2)
<i>Disminución GEA grave por rotavirus</i>	84,7% (IC 95%: 71,7-92,4)	98% (IC 95%: 88,3-100)
<i>Eficacia en GEA grave según serotipos</i>		
G1P[8]	96% (IC 95%: 90-99)	95% (IC 95%: 91-97)
G2P[4]	86% (IC 95%: 24-98)	100% (IC 95%: <0-100)
G3P[8]	94% (IC 95%: 53-100)	100% (IC 95%: 64-100)
G4P[8]	95% (IC 95%: 68-100)	87% (IC 95%: 47-99)
G9P[8]	85% (IC 95%: 72-93)	100% (IC 95%: 67-100)

GEA: gastroenteritis aguda; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

hospitalizaciones y visitas a los servicios de urgencias²⁹. La eficacia para la protección frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus fue del 74,9% para G1, del 63,4% para G2, del 82,7% para G3, del 48,1% para G4 y del 65,4% para G9. Esta vacuna fue incluida en el calendario vacunal infantil de Estados Unidos en 2007.

En la [tabla 1](#) se muestran los datos de eficacia de los principales ensayos clínicos realizados con Rotarix® y Rotateq®.

Su administración por vía oral, la adaptación al calendario vacunal vigente por su compatibilidad con el resto de las vacunas y el número de dosis necesarias (2 o 3, según la especialidad farmacéutica) han facilitado su inclusión en los calendarios de vacunación sistemática de diversos países³⁰⁻³². En la [tabla 2](#) se muestran las principales características de ambas vacunas.

El impacto observado con los programas de vacunación es muy importante, especialmente en los países de la Región de las Américas de la OMS. México fue uno de los primeros en incorporar la vacuna en los calendarios de vacunación sistemática infantil, en mayo de 2007, y a los 2 años ya se observó un 66% de reducción en las muertes por diarrea en los niños menores de 12 meses y un 68% en los de 12-23 meses de edad³³. En un reciente (enero 2011) número de *The Pediatric Infectious Disease Journal* se recogen diversos artículos que analizan la reducción de las hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus a los 2 años de la introducción de estas vacunas en Panamá, El Salvador, México, Bélgica, Australia y Estados Unidos³⁴. Las cifras oscilan entre un 65 y un 94% de reducción en las hospitalizaciones por rotavirus, y entre un 11 y un 48% en las consultas por diarrea de cualquier causa. Así mismo, se ha observado un efecto indirecto de los programas de vacunación, con impacto en las tasas de hospitalización en los niños de grupos de edades que no son objeto de vacunación.

Seguridad de las vacunas antirrotavirus

El riesgo de invaginación intestinal observado con la vacuna Rotashield® se estimó en un caso por cada 10.000 niños vacunados en los primeros 10 días posvacunación^{23,24}. El riesgo se concentraba en los 3-7 días posteriores a la vacunación, en especial tras la primera dosis, y con menor frecuencia tras la segunda. Se estableció una correlación entre el riesgo de invaginación y la edad al recibir la vacuna, con un mayor

Tabla 2 Características de las vacunas disponibles frente al rotavirus

	Rotarix®	Rotateq®
Fabricante	GlaxoSmithKline Biologicals	Sanofi Pasteur MSD (Europa) Merck & Co., Inc (EE.UU.)
Tipo de vacuna	Monovalente humana atenuada	Pentavalente recombinante bovina-humana
Cepas vacunales	R1X4414 (cepa 89-12)	Bovina WC3 (G6P[7]) Humanas recombinantes G1, G2, G3, G4, P[8]
Genotipos vacunales	G1P[8]	G1, G2, G3, G4, P[8]
Posología	2 dosis (2, 4 meses)	3 dosis (2, 4, 6 meses)
Edad mínima vacunación	6 semanas de edad	6-12 semanas de edad
Edad máxima vacunación	24 semanas	26 semanas
Vía administración	Oral	Oral
Volumen/dosis	1 ml	2 ml
Coadministración	Con todas las vacunas del calendario	Con todas las vacunas del calendario
Contraindicaciones	- Hipersensibilidad componentes vacuna - Historia previa invaginación - Malformación congénita intestinal predisponente a invaginación - Inmunodeficiencia	
Intercambiabilidad	No demostrada	No demostrada

riesgo en los lactantes vacunados a partir de los 3 meses de edad³⁵.

Tras la retirada de Rotashield®, la FDA quiso garantizar que la siguiente generación de vacunas fuese más segura

y estableció una población mínima de 60.000 lactantes a incluir en cada uno de los ensayos clínicos de las 2 vacunas que en aquellos momentos se estaban desarrollando, que era el mayor tamaño muestral utilizado para la investigación de una vacuna antes de su autorización. Además, los laboratorios fabricantes de las 2 vacunas seleccionaron para los ensayos clínicos solo lactantes con edades comprendidas entre 6 y 12-13 semanas, un periodo en que la invaginación intestinal natural es poco frecuente. Los resultados de ambos estudios no mostraron riesgo de invaginación intestinal asociado a la vacuna (riesgo relativo [RR] de 0,80 e intervalo de confianza del 95% [IC 95%] de 0,3-1,8 para la vacuna pentavalente, y RR de 0,85 e IC 95% de 0,3-2,4 para la monovalente)^{27,29}.

La vigilancia ha continuado después de la comercialización de las 2 vacunas. En Estados Unidos, hasta septiembre de 2008 se habían distribuido alrededor de 21 millones de dosis de vacuna pentavalente y se habían declarado al VAERS 328 casos de invaginación intestinal. Aunque estos datos no indicaban un incremento respecto a la incidencia esperada, se detectó una pequeña agrupación (*cluster*) de casos en los 7 días siguientes a la administración de la primera dosis, lo que obliga a una vigilancia estrecha y mantenida³⁶.

Respecto a la vacuna monovalente, los datos preliminares hasta septiembre de 2008 del programa de vacunación en México mostraron una tasa de invaginación ajustada por edad cuatro a cinco veces superior tras la primera dosis de la vacuna que en las dosis posteriores, lo que podría corresponder a un riesgo de uno a 2 casos adicionales de invaginación intestinal por cada 100.000 niños vacunados³⁷. Un estudio similar, realizado también en México, ha mostrado un incremento del riesgo de invaginación de 1,7 veces en los 30 días posteriores a la primera dosis, en especial durante la primera semana³⁸. Así mismo, los datos de vigilancia poscomercialización de Australia han identificado un incremento del riesgo de tres a cinco veces en los primeros 7 días posvacunación, tanto con la vacuna monovalente como con la pentavalente³⁹.

Patel et al.⁴⁰ han publicado recientemente los datos de un estudio de casos y controles realizado en 53 hospitales de Brasil y 10 de México, correspondiente al periodo 2008-2010, que incluye 615 casos de invaginación intestinal. En México se ha observado un incremento significativo del riesgo de invaginación en los primeros 7 días tras la administración de la primera dosis (*odds ratio* [OR]: 5,8; IC 95%: 2,6-13), con un exceso de 41 casos anuales (aproximadamente un caso por 51.000 vacunados) y 2 muertes. Los datos de Brasil son menos concluyentes, pero también indican un incremento del riesgo, aunque menor y tras la segunda dosis de la vacuna (OR: 1,9; IC 95%: 1,1-3,4), con un exceso de 55 casos anuales (un caso por 68.000 vacunados) y 3 muertes. No obstante, el análisis riesgo-beneficio es absolutamente favorable a la vacunación, ya que el programa de vacunación frente al rotavirus evita cada año alrededor de 80.000 hospitalizaciones y 1.300 muertes por diarrea en los niños menores de 5 años en estos 2 países.

Se han establecido varias hipótesis para explicar la posible relación entre la vacuna y la invaginación intestinal. Una alta carga antigénica de la vacuna, una respuesta intestinal anómala a las proteínas animales (Rhesus) de la vacuna Rotashield® y la llamada «teoría del gatillo» (el efecto

trigger) en un pequeño grupo de lactantes con predisposición a desarrollar invaginación intestinal, son las 3 posibles explicaciones más importantes. Las cepas bovinas tienen una replicación intestinal menor que las Rhesus y las humanas, y son más atenuadas, lo que podría asociarse a una menor respuesta inflamatoria intestinal.

El mayor riesgo observado en la mayoría de los estudios en los 7 días posteriores a la primera dosis de la vacuna se explicaría por ser el momento de máxima replicación del virus en el intestino, lo que produce una respuesta inflamatoria local intestinal y del tejido linfático, que puede estar relacionada con la patogenia de la invaginación⁴¹.

Circovirus porcino y vacunas antirrotavirus

El 15 de marzo de 2010, GlaxoSmithKline notificó a la FDA la presencia de DNA de un circovirus porcino de tipo 1 en la vacuna Rotarix®. Un grupo de investigadores, utilizando una nueva técnica de detección viral más sensible que las habituales, descubrió de forma casual este material viral, que había estado presente desde el inicio de los ensayos clínicos con la vacuna⁴². Unas semanas después, Merck & Co, Inc., informó a la FDA de que también había identificado fragmentos de DNA de un circovirus porcino de tipo 1 y de otro relacionado con un tipo 2 en su vacuna Rotateq®. Los circovirus porcinos de los tipos 1 y 2 son pequeños virus circulares, compuestos por una única cadena de DNA, que se encuentran con frecuencia en los productos del cerdo que se consumen a diario. No se replican en el hombre y no hay evidencia de que representen un riesgo para su salud, ya que no causan infección ni enfermedad en los humanos; el tipo 2, a diferencia del 1, puede producir enfermedad en el cerdo. Estos virus no representan, pues, un problema para la salud humana, hecho que han refrendado los informes emitidos por la OMS y la EMA, en los que recomiendan continuar con la vacunación⁴³. En España, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) suspendió la vacunación frente al rotavirus, al no permitir la liberación de nuevos lotes de ambas vacunas⁴⁴. Finalmente, en una nota publicada el 4 de noviembre de 2010, la AEMPS informó de que se había decidido volver a la normalidad en la utilización de la vacuna Rotateq®, pero no con Rotarix®.

Recomendaciones de la vacunación antirrotavirus en España

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría publicó, a mediados de 2006, un informe sobre el papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil en nuestro país⁴⁵, y recomendó su inclusión en el calendario vacunal en 2008⁴⁶. Los argumentos del CAV son básicamente los beneficios en salud de los niños vacunados y el ahorro en los costes indirectos que genera la enfermedad, mayores que los costes directos. No obstante, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud no considera que en estos momentos sea una prioridad la inmunización sistemática infantil frente al rotavirus con financiación pública.

Conclusiones

La vacunación antirrotavirus es una prioridad de salud pública para los países de baja renta. El Programa Ampliado de Inmunización ha incluido en los últimos años esta vacuna en los calendarios de inmunización infantil de diversos países.

El cuarto Objetivo de Desarrollo del Milenio (2000) establece la reducción en 2 tercios de la mortalidad de los niños menores de 5 años para el año 2015: la vacunación antirrotavirus es un punto importante para alcanzar este objetivo.

La inclusión de la vacuna antirrotavirus en el calendario de vacunaciones sistemáticas en los países desarrollados debe basarse en datos epidemiológicos, farmacoeconómicos y de eficiencia. La incidencia de gastroenteritis por rotavirus, las visitas médicas, la hospitalización y los costes que origina, y el impacto de la infección nosocomial, son datos necesarios para la toma de decisiones en salud pública.

Conflicto de intereses

Investigadores en ensayos clínicos financiados por GlaxoSmithKline, y ponentes en symposiums organizados por GlaxoSmithKline, Esteve, Sanofi Pasteur MSD, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

- Parashar UD, Gibson CH, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:303-6.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375:1969-87.
- Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:S1-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *MMWR*. 2006;55:511-5.
- Lepage P. Rotavirus infection in Europe. Time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S5-6.
- Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S7-11.
- Wihelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sánchez-Fauquier A. The molecular epidemiology of the rotavirus in Spanish children. The Rotavirus Study Group (GER). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:509-14.
- Gil A, Carrasco P, Esteban J, San Martín M, González A. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, periodo 1999-2000. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:530-5.
- Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, editores. *Field's virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1657-708.
- Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S146-59.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*. 1974;1:149-51.
- Vesikari T, Isolauri E, Delem A, D'Hondt E, André FE, Zissis G. Immunogenicity and safety of live attenuated bovine rotavirus vaccine strain RIT 4237 in adults and young children. *Lancet*. 1983;2:807-11.
- Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1327-45.
- Kapikian AZ, Flores J, Hoshino Y, Glass RI, Midthun K, Gorziglia M, et al. Rotavirus: the major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be controllable by a Jennerian approach to vaccination. *J Infect Dis*. 1986;153:815-22.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006;368:323-32.
- Aristegui J. Vacunas antirrotavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 1:3-11.
- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA, por el US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA*. 1995;273:1191-6.
- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael Y. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis*. 1996;174:S65-S72.
- Pérez-Schael I, Guntinas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med*. 1997;337:1181-7.
- Joensuu J, Koskeniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomized placebo-controlled trial of rhesus human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*. 1997;350:1205-9.
- Lanata CF, Midthun K, Black RE, Butron B, Huapaya A, Penny ME, et al. Safety, immunogenicity and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima. *Peru J Infect Dis*. 1996;174:268-75.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule—United States, 1999. *MMWR*. 1999;48:12-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine - United States, 1998-1999. *MMWR*. 1999;48:577-81.
- Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *MMWR*. 1999;48:1007.
- WHO. Rotavirus vaccines. *WER*. 2007;82:285-96.
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:937-43.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1757-63.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006;55:1-13.
- De Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Sanwogou NJ, Ruiz-Matos C, Tambini G, Andrus JK. Progress in the introduction of the rotavirus vaccine in Latin America and the

- Caribbean: four years of accumulated experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:S61-6.
32. Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:S21-4.
 33. Richardson V, Hernández-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010;362:299-305.
 34. Patel MM, Parashar UD. editores. Real world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:S1-66.
 35. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.* 2005;192:365-435.
 36. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006 to September 25, 2007. *Pediatrics.* 2008;121:1206-12.
 37. WHO. Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, November 2010. Summary, conclusions and recommendations. *WER.* 2011;1-2:1-16.
 38. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. December 2010. *WER.* 2011;86:38-43.
 39. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29:3061-6.
 40. Patel MM, Richardson V, Mattos M, De Oliveira LH, Bautista A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364:2283-92.
 41. Moser CA, Dolfi DV, Di Vietro ML, Heaton PA, Offit PA, Clark HF. Hypertrophy, hiperplasia, and infectious virus in gut-associated lymphoid tissue of mice after oral inoculation with simian-human or bovine-human reassortant rotaviruses. *J Infect Dis.* 2001;183:1108-11.
 42. Victoria JG, Wang CH, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, et al. Viral nucleid acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. *J Virol.* 2010;84:6033-40.
 43. WHO. April 2010 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization: preliminary statements on H1N1 and Rotarix vaccines [consultado el 27 Jul 2011]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/Interim_report_Flu_Rotarix_16_April_draft.v1.pdf
 44. AEMPS. Nota informativa para profesionales sanitarios. Detección de ADN de circovirus porcino tipo 1 y 2 (PCV-1 y PCV-2) en la vacuna frente a rotavirus Rotateq® (11 de junio de 2010). [consultado 27 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2010.htm>
 45. Giménez F, Martínón F, Bernaola E, Baca M, De Juan F, Díez J, et al. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:573-7.
 46. Bernaola E, Giménez F, Baca M, De Juan F, Díez J, Garcés M, et al. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:S36-S43.